

Réflexions sur la cancérogénèse chimique

par Michel Hubert-Habart
et Gabriel Menichi *

(Section de physique et chimie, Institut Curie, 11, rue Pierre-et-Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05)



M. Hubert-Habart



G. Menichi

I. Cancérogénèse chimique chez l'homme

L'exposition à des composés chimiques ou à des mélanges peut provoquer l'apparition de diverses formes de cancer chez l'homme. Ceci ressort clairement des observations suivantes :

- Certains groupes, soumis dans leurs activités professionnelles à un environnement chimique déterminé, et intense, présentent une incidence particulièrement élevée de cancers caractéristiques. Ce fut le cas, par exemple, des ramoneurs qui, exposés dès leur enfance à des imprégnations répétées et importantes de suie, manifestaient à l'âge adulte l'apparition du cancer du scrotum (1). Les travailleurs de l'industrie des colorants victimes du cancer de la vessie (2), provoqué par les amines aromatiques, n'illustrent que trop bien ce risque de cancérogénèse chimique chez l'homme, puisque parmi ceux qui avaient été exposés à la β -naphtylamine 1, les catégories de personnes qui par leur activité y avaient été le plus intensément exposées furent quasiment toutes atteintes (3). Cette observation révèle que, chez l'homme, des quantités suffisantes de cancérogènes chimiques peuvent vaincre les défenses naturelles, et effacer les différences de susceptibilités individuelles à la cancérisation chimique.

La mise en évidence de *cancers professionnels* fut d'abord le fait de cliniciens perspicaces qui relevaient une activité professionnelle commune à des patients atteints d'un même type de tumeur. Depuis, des recherches plus systématiques et les techniques modernes de l'épidémiologie ont permis d'étendre et d'approfondir ces investigations (4, 5). C'est à partir de telles études qu'il a été établi, par exemple, que le taux de décès par cancers, en particulier par lymphomes, chez les chimistes, est significativement plus élevé que dans la population en général (6). Les chimistes organiciens sont surtout menacés par l'usage souvent intensif qu'ils font de solvants cancérogènes (Benzène notamment) (7).

- L'indéniable *origine médicamenteuse de certaines tumeurs* apparues chez des malades ayant reçu un traitement bien déterminé. L'exemple de la Chlornaphazine (N,N-bis(chloro-2 éthyl) amino-2 naphthalène) 2 est particulièrement démonstratif. En effet une étude effectuée au Danemark (8) a révélé que ce médicament, qui avait été utilisé pour le traitement de la maladie de Hodgkin et de la polycythémie vraie, avait provoqué parmi 61 malades traités, l'apparition de cancer de la vessie chez 10 d'entre eux, tandis que 5 autres présentaient des anomalies cytologiques. Le temps de manifestation de ces cancers variait entre 3 et 10 années après le commencement du traitement.

Bien que de façon moins évidente, quelques autres médicaments ont révélé une action cancérogène chez l'homme (9).

- La relation causale qui a pu être établie entre *l'usage de la cigarette et l'incidence du cancer bronchique chez l'homme* (10). Les fumées tabagiques constituent en fait, parmi les mélanges cancérogènes

* Chercheurs à l'INSERM.

connus, ceux qui sont responsables du plus grand nombre de néoplasies humaines.

● Le fait que l'incidence des différentes formes de cancer chez les populations migrantes devient similaire à celles de la population du pays d'adoption. C'est le cas, entre autres, des Japonais immigrés aux États-Unis dont les taux relatifs des localisations tumorales s'éloignent de ceux des Japonais vivant au Japon, pour se rapprocher de ceux des Américains, et ceci d'autant plus que leur implantation aux États-Unis est ancienne (11). Cette évolution du risque de cancérisation met en évidence la prépondérance des facteurs d'environnement (mode de vie, alimentation, etc...) dans l'étiologie de cette atteinte.

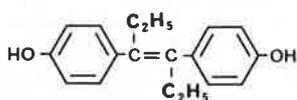
Listes du C.I.R.C.

Parmi les 442 composés chimiques, dont les données concernant leur éventuelle action cancérogène ont été étudiées de façon critique par le Centre International de Recherche sur le Cancer, 18 ont été reconnues comme responsables d'action cancérogène sur l'homme (12, 13). Ils comprennent :

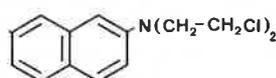
- quatre médicaments : les composés arséniés, le *trans*-diéthylstilbœstrol 3, le Melphalan 4 et le N,N bis(chloro-2 éthyl) amino-2 naphthalène 2.
- quatorze composés ou mélanges d'origines industrielles : l'amiante, l' amino-4 biphenyl 5, un ou des dérivés intervenant dans la fabrication de l'auramine, le benzène 6, la benzidine 7, le chlorure de vinyle 8, le bis(chlorométhyl) éther, 9 et le chlorométhyl méthyl éther 10, les dérivés du chrome, les goudrons de houille, la suie et les huiles minérales, les huiles isopropyliques *, le gaz moutarde 11, la bêta naphtylamine 1 et les produits du raffinage du nickel.

Cancérogènes chez l'homme

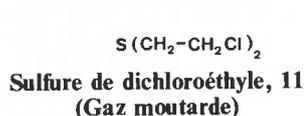
- As et dérivés de l'As
- Cr et dérivés de Cr
- Raffinage du Ni
- Amiante
- Fabrication de l'Auramine
- Goudrons de houille
- Suie
- Huiles minérales
- Huiles isopropyliques



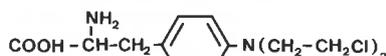
Diéthylstilbœstrol, 3



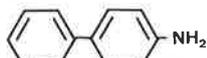
Chloraphazine, 2



Sulfure de dichloroéthyle, 11
(Gaz moutarde)



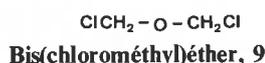
Melphalan, 4



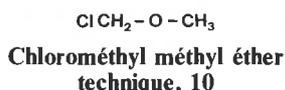
Amino-4 biphenyle, 5



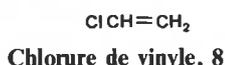
Benzidine, 7



Bis(chlorométhyl)éther, 9



Chlorométhyl méthyl éther technique, 10



Chlorure de vinyle, 8



Benzène, 6

Dix-huit autres composés ou mélanges ont été classés comme probablement cancérogènes pour l'homme. Ce sont, par ordre alphabétique : l'acrylonitrile, les aflatoxines, l'aminotriazole, l'auramine, le béryllium et certains de ses dérivés, le cadmium, le chlorambucil,

* Formées au cours de la fabrication industrielle de l'isopropanol.

le chlorure de diméthyl carbamoyle, le complexe de dextran et de fer, le cyclophosphamide, les biphényles polychlorés, le nickel et quelques uns de ses dérivés, l'oxyde d'éthylène, l'oxymétholone, la phénacétine, le sulfate de diméthyle, le tétrachlorure de carbone et le thiotépa.

En outre, parmi les 442 composés analysés, 142 possèdent une action cancérogène certaine chez l'animal. Ils présentent donc un risque pour les personnes qui y sont exposées, même si cette exposition n'a pas encore été suffisante, ou suffisamment circonscrite, pour que leur action chez l'homme puisse être observable.

L'effort de clarification entrepris par le Centre International de Recherche sur le Cancer est remarquable si l'on considère la masse des essais effectués en vue de déterminer le pouvoir cancérogène des substances et la dispersion des données. En 1972, une étude de la littérature scientifique montrait que 6 000 substances avaient été testées pour leur action cancérogène. Parmi celles-ci, 1 000 avaient été qualifiées de peu ou prou cancérogènes. Mais les conditions expérimentales de ces essais n'étaient pas souvent satisfaisantes et les conclusions auxquelles ils aboutissaient étaient aléatoires (14). L'évaluation critique systématique de ces données s'imposait et c'est à cette tâche que ce Centre a consacré une partie de son activité pour le plus grand bénéfice de la cancérologie.

Prévention et cancérogénèse chimique

La démonstration péremptoire de l'action cancérogène de composés chimiques sur l'homme conduit logiquement à s'interroger sur l'importance relative de facteurs chimiques dans l'étiologie des maladies cancéreuses et sur la portée que pourrait avoir l'élimination ou la réduction marquée des cancérogènes chimiques, dans l'environnement de l'homme, comme démarche préventive primaire contre ces maladies.

Plusieurs éléments de réponse peuvent être apportés à ces questions :

- sur la base d'études épidémiologiques notamment, il apparaît que 80 à 90 % des cancers seraient dus à des facteurs d'environnement (15, 16, 17), ceux-ci relevant, pour une grande part, d'habitudes tabagiques et alimentaires (18, 19, 20).
- les Mormons et les Adventistes du septième jour ont, aux États-Unis, une fréquence de maladie cancéreuse beaucoup moins marquée que celle de la population américaine en général. Cette différence est surtout évidente pour les cancers de localisation liée à la consommation de tabac et d'alcool. Les Adventistes ont en effet huit fois moins de cancers des poumons, de la bouche, du larynx et de l'œsophage (21). Chez les Mormons, les hommes ont un taux de cancer pulmonaire qui n'est que 38 % du taux de la population américaine masculine (22). Ces écarts sont très évidemment dus au fait que les Adventistes et les Mormons ont pour préceptes de ne pas fumer, ni de boire des boissons alcoolisées. En ce qui concerne la fréquence des cancers d'autres localisations, les différences entre ces groupes et la population américaine en général sont beaucoup moins marquées et pourraient être en partie interprétées par des habitudes diététiques différentes (23).

Il semble donc possible, par modifications d'habitudes de vie et d'environnement, de diminuer de façon conséquente ce risque de cancérisation qui concerne actuellement un Français sur cinq (24).

Pour quelques unes des localisations de cancers les plus fréquentes, on connaît quelques facteurs étiologiques sur lesquels on peut exercer un contrôle. C'est le cas des cancers des voies aérodigestives supérieures et de la peau pour lesquels on a pu mettre en évidence le rôle initiateur ou/et promoteur de divers agents : tabac, goudron de houille, alcool, amiante, etc. Pour d'autres localisations tumorales dont la fréquence est importante chez l'homme, on connaît moins bien les agents ou circonstances qui favorisent leur apparition. C'est le cas du cancer du sein, de l'intestin et de la prostate par exemple. Leur prévention primaire effective requiert donc, pour ces cas, un approfondissement des indications que l'on possède (par exemple sur l'influence des habitudes alimentaires dans la genèse du cancer de l'intestin et du sein (25)), et une meilleure connaissance des facteurs contrôlables qui favorisent la formation de ces tumeurs. Cette nécessité à elle seule justifie amplement le maintien et le développement des efforts de recherche dans le domaine de la cancérogénèse expérimentale.

II. Quels sont les moyens actuels dont nous disposons pour établir l'action cancérigène des composés chimiques ?

Épidémiologie

Tout d'abord, des études épidémiologiques, affinées par les méthodes de la statistique moderne et qui bénéficient du support d'un réseau quasi mondial de communications scientifiques et d'Organismes de Santé recueillant et diffusant les informations. Ces études présentent l'avantage d'aborder le risque humain et d'amasser des données qui nous concernent donc directement. Menées par des experts, au-delà même des enseignements qu'elles peuvent fournir en matière d'éducation sanitaire et de prévention, elles peuvent contribuer à la compréhension du phénomène de cancérisation (26). Elles comportent quelques désavantages cependant. Elles sont longues et coûteuses. Le choix des cohortes à étudier et à comparer est souvent délicat. Enfin et surtout, elles mesurent des risques *a posteriori* et impliquent donc que par accident, par manque de précaution, ou par défaut de prévention, des personnes aient été soumises à des conditions regrettables de cancérisation.

Études chez l'animal

Depuis la démonstration, par des chercheurs japonais (27), de l'action cancérigène du goudron de houille chez le lapin, et l'extension de cette observation au cas de la souris (28), animal de laboratoire de manipulation plus commode, de nombreuses expériences de cancérisation par composés chimiques chez l'animal ont été réalisées. Ces recherches ont déjà permis de prévoir l'action cancérigène de certains composés et en conséquence d'empêcher que l'homme y soit exposé (jaune de beurre * 12, acétylamino-2 fluorène 13, etc.). Malheureusement, à cause de leur coût et du temps qu'ils nécessitent pour être menés à bien, ces moyens d'investigation ne peuvent être utilisés systématiquement.

L'étude de l'action cancérigène de composés chez l'animal soulève les choix de l'espèce, de la lignée et du sexe de l'animal à utiliser ; celui des voies de mise en contact. Pour un même composé, selon ces choix, la réponse peut varier du tout au rien. La signification des observations dépendra bien sûr du nombre d'animaux utilisés pour l'expérience. Avec 10 animaux, la plus petite incidence tumorale qui peut être reconnue est de 30 à 40 %, puisqu'au moins 3 à 4 animaux doivent être porteurs de tumeur pour que l'expérience ait une signification statistique. La détection d'une incidence de 1 % nécessiterait environ 4 700 animaux et serait trop prohibitive.

En fait, pour pallier aux difficultés du nombre d'animaux nécessaires, et à celle de la mesure de faibles actions cancérigènes, on augmente fortement les quantités de composés utilisés dans les expériences, par rapport aux quantités auxquelles est, ou pourrait être, exposé l'homme. Ceci pose évidemment le problème de la relation dose-effet et celui de la signification des extrapolations des données expérimentales aux petites doses (29).

Par ailleurs, on est en droit de s'interroger, compte tenu notamment des variations de réponses observées entre espèces animales différentes, sur la signification de ce que l'on relève chez l'animal quant aux risques réels pour l'homme. Il faut toutefois rappeler, que parmi les composés qui, sur la base d'observations cliniques et épidémiologiques sont connus pour être cancérigènes chez l'homme, tous, à l'exception de l'arsenic, ont révélé une action cancérigène chez l'animal.

Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'un tiers environ des substances cancérigènes chez l'homme ont d'abord été reconnues comme telles par des expériences chez l'animal. C'est le cas, par exemple, de l'aflatoxine B₁ 14, du Melphalan 4, de l'amino-4 biphenyle 5, du bis(chlorométhyl) éther 9 et, plus récemment, du chlorure de vinyle 8. C'est sur la base des données expérimentales chez l'animal que des enquêtes appropriées et des recherches épidémiolo-

giques ont été initiées et ont démontré l'effet de ces composés sur l'homme.

En dépit des difficultés qu'elle soulève, l'expérience de cancérisation chez l'animal demeure un moyen indispensable pour établir, prévoir et étudier l'action chimio-cancérigène.

Transformation de cellules en culture

L'utilisation de *cellules en culture* pour la mise en évidence des propriétés cancérigènes de composés chimiques présente *a priori* l'avantage d'être plus souple d'emploi et requiert moins d'espace que l'étude sur animaux. De plus, elle permet d'envisager des études sur cellules humaines et donc d'évaluer directement le risque humain. On pouvait aussi en espérer une mesure plus rapide que celle effectuée sur animaux.

Le passage de cellules de l'état normal à l'état cancéreux en culture par action de molécules connues pour être cancérigènes a été maintenant effectué dans de nombreux laboratoires. La détection systématique des propriétés cancérigènes des composés chimiques et des mélanges par ces techniques se heurte cependant aux difficultés suivantes :

- ce que l'on met en évidence, en fait, dans de telles expériences, c'est la transformation de cellules saines en cellules tumorales. La métabolisation, l'influence des défenses immunitaires, des hormones, etc. qui existent dans les organismes vivants et notamment chez l'homme, et qui influent fortement sur la manifestation de l'état cancéreux, sont supprimées ou très altérées.
- pour s'assurer que l'effet transformant d'un composé ou d'un mélange étudié, que l'on peut soupçonner, entre autres, par des changements de morphologie ou de vitesse de croissance des cultures de cellules qui y ont été exposées, est bien de type malin, on doit procéder à des greffes de ces cellules chez l'animal de même lignée. L'induction de tumeurs par ces greffes apportera la preuve du caractère malin de ces cellules en culture. Ceci alourdit passablement la technique.
- selon l'origine des cellules, on observe quelquefois des transformations spontanées qui ne peuvent être distinguées des transformations dues aux composés chimiques étudiés. C'est ainsi que Earle et ses collègues, en 1940, essayant d'induire la transformation de fibroblastes * de souris en culture par addition d'hydrocarbures polycycliques, ont observé que la greffe des cultures témoins non traitées par les cancérigènes chimiques provoquait autant de tumeurs, dues à des transformations spontanées, que celle des cultures traitées. Ce n'est que vingt ans après ces premières tentatives que la première transformation chimique de cultures de cellules d'embryon de hamster put être réalisée de façon satisfaisante (30).
- tous les cancérigènes ne manifestent pas leur action sur toutes les catégories de culture. D'où la nécessité de multiplier les types cellulaires à utiliser.
- la démonstration de l'éventuel effet transformant de composés pour cellules humaines en culture, oblige à des greffes hétérologues dans des conditions particulières qui rendent encore plus délicate la réalisation de telles expériences et qui compliquent l'interprétation des observations. Par greffe chez la souris « nu » **, une telle transformation a pu être mise en évidence, dans le cas de fibroblastes humains traités par la N-oxyde nitro-4 quinoléine 15 et la N-méthyl N'-nitro N-nitrosoguanidine 16 (31), ainsi que dans le cas de cellules de prépuce humain en phase S, avec 6 composés chimiques différents (32).

Les cultures de cellules sont donc loin de pouvoir répondre aux besoins d'une mesure rapide et fiable du risque cancérigène des substances chimiques et des mélanges. Elles apportent cependant un moyen original qui devrait faciliter l'étude des mécanismes biochi-

* Cellules du tissu conjonctif.

** Lignée de souris, dénuées de thymus, pouvant recevoir des greffons de tissu d'autres espèces (greffe hétérologue).

* Diméthylamino-4 azobenzène utilisé jadis aux États-Unis comme colorant alimentaire.

miques de la transformation maligne. C'est à l'aide de cultures cellulaires que C. Heidelberger et son équipe ont pu démontrer que les cancérigènes chimiques agissent bien en transformant des cellules saines en cellules cancéreuses, et non pas en sélectionnant dans une population cellulaire des cellules cancéreuses préexistantes (33), et que cette action transformante n'impliquait pas, au moins pour le type de cellules utilisées dans leurs expériences, la libération de virus tumorigènes (34, 35).

Recherche d'effets mutagènes

Les techniques citées précédemment, pour intéressantes qu'elles soient, ne peuvent répondre à la nécessité d'évaluer le caractère cancérigène des quelques 63 000 composés présents dans notre environnement et des quelques 1 000 autres composés nouveaux fabriqués tous les ans (36). Les substances à étudier sont trop nombreuses, le temps de l'expérimentation trop long, le coût de l'opération trop élevé, les personnes qualifiées pour effectuer ce type de travail n'y suffiraient pas. L'indéniable risque cancérigène, que fait peser cette accumulation de produits chimiques divers, a conduit à mettre au point des tests pour mesurer rapidement ce risque cancérigène.

Environ 80 systèmes sont actuellement développés ou en cours d'étude pour la réalisation de ces mesures rapides (36). Ils sont basés sur la quantification d'effets mutagènes ou létaux sur des micro-organismes, sur des observations faites sur des organismes tels que les drosophiles, sur la mise en évidence d'atteintes génétiques de cellules de mammifères en culture, sur la mesure d'intensité de réaction sur macromolécules cellulaires isolées, etc.

Le système le plus extensivement utilisé jusqu'à maintenant est le *test de Ames*, basé sur la mesure de mutations reverses de souches de *Salmonella typhimurium* qui nécessitent de l'histidine pour croître, et qui peuvent être utilisées en présence d'extraits enzymatiques provenant de rat ou d'homme. Les souches retenues l'ont été à cause de leur grande sensibilité aux agents mutagènes.

Outre son intérêt intrinsèque, ce type de mesures présente l'avantage de donner une indication préliminaire sur la potentialité mutagène des composés qui peut être obtenue rapidement. Cependant, il ne saurait être considéré comme une façon rigoureuse d'évaluer l'action cancérigène des substances chimiques (37). En effet, parmi la longue liste des composés essayés avec ce test, environ 13 % de ceux-ci, connus pour être non cancérigènes, se sont révélés mutagènes (faux positifs) et environ 10 % connus pour être cancérigènes chez l'animal n'ont pas répondu positivement à ce test (faux négatifs) (38). Cependant, et dans une approche pragmatique de recherches systématiques de l'action cancérigène des composés chimiques et des mélanges, l'emploi simultané de plusieurs de ces tests augmente de façon appréciable leur pouvoir prédictif quant aux effets cancérigènes de ces composés chez l'homme (39).

III. Diversité d'actions

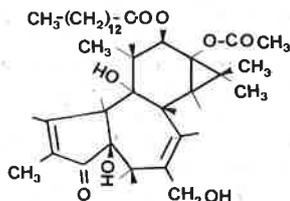
Définitions

L'apparition de cancers chez l'homme et chez l'animal sous l'influence de molécules diverses est un phénomène qui se développe lentement dans le temps et qui peut être affecté de façon variée par des promoteurs, des cocancérigènes, voire des inhibiteurs de la cancérisation. Ceux-ci sont des composés chimiques qui en eux-mêmes ne sont pas cancérigènes, ou n'ont pas de propriété chimiothérapeutique anticancéreuse, mais qui interviennent sur le processus de la cancérisation.

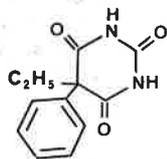
Promoteurs

Lorsque des cancérigènes chimiques sont utilisés en petites quantités chez l'animal, même après un long temps d'observation, il n'apparaît pas de tumeur. En revanche, si après avoir appliqué ces petites quantités de cancérigènes initiateurs, on expose régulièrement l'animal à l'action de certains produits non-cancérigènes, on observe l'apparition de cancers. Ces produits sont appelés promoteurs. Si leur action précède celle de l'initiateur, il n'y a pas cancérisation. En revanche, lorsque l'administration de promoteurs est effectuée 9 à 12 mois après celle de l'initiateur, dans des expériences de cancérisation de peau de souris, il y a encore formation de tumeurs.

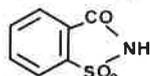
Promoteurs



O-13 acétyl O-12 tétradécanoyl phorbol, 17



Phénobarbital, 20



Saccharine, 18

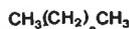
Actuellement on considère que la cancérisation s'effectue en au moins deux stades. Le premier, « l'initiation », correspondrait en la lésion irréversible du matériel génétique cellulaire et serait provoqué par les nombreux agents initiateurs (physiques ou chimiques) présents dans notre environnement. Cette lésion n'aboutirait à la longue à la formation de tumeurs malignes que si cette atteinte était suivie d'une exposition prolongée à des promoteurs (ou des initiateurs également doués de propriétés promotrices). La plupart des cancérigènes chimiques sont à la fois initiateurs et promoteurs, cependant certains comme l'uréthanne et quelques hydrocarbures sont des initiateurs exclusifs, ils ne mènent à la cancérisation que si leur application est suivie de celle de promoteurs (40, 41).

L'huile de croton et ses constituants, en particulier le O-13 acétyl O-12 tétradécanoyl phorbol 17 sont des promoteurs très étudiés (42). La saccharine 18 (43) a montré des propriétés promotrices dans l'action cancérisante de la vessie par la N-méthyl N-nitrosourée 19. Le phénobarbital 20 agit aussi comme promoteur dans la cancérisation du foie par l'acétylamino-2 fluorène 13 (44).

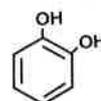
Cocancérigènes

Hormis les promoteurs, il existe d'autres molécules qui peuvent influencer le cours de la cancérogénèse. Les *cocancérigènes* sont des composés qui ne sont pas cancérigènes eux-mêmes, qui n'agissent pas comme promoteurs, mais qui, administrés simultanément à un cancérigène, augmente l'activité de ce dernier. Ce sont, par exemple, le fluoranthène 21, le pyrène 22, le pyrocatechol 23, le pyrogallol 24, l'undécane 25, etc. (45, 46).

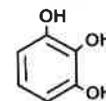
Cocancérigènes



Undécane, 25



Pyrocatechol, 23



Pyrogallol, 24



Fluoranthène, 21



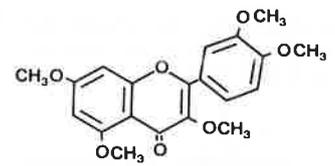
Pyrène, 22

Inhibiteurs de la cancérogenèse chimique

Par ailleurs, plusieurs groupes de composés amoindrissent l'effet de cancérogènes chimiques (47), lorsqu'ils sont utilisés préalablement ou simultanément à ces derniers. Le mécanisme de leur action se situe au niveau de la métabolisation enzymatique des cancérogènes qu'ils perturbent ou inhibent. Le Disulfirame 26 et d'autres molécules apparentées, ajoutés au régime alimentaire, diminuent la formation de tumeurs de l'intestin sous l'effet de la diméthyl-1,2 hydrazine. Des antioxydants phénoliques (hydroxy-4 tertbutyl-3 anisole 27 et hydroxy-4 ditertbutyl-3,5 toluène) et l'éthoxyquine 28 ont un effet inhibiteur pour un large spectre de cancérogènes

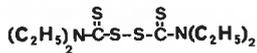


Éthoxyquine, 28

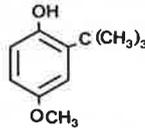


Pentaméthyl quercétine

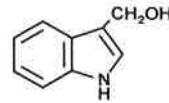
Inhibiteurs de la cancérogenèse chimique



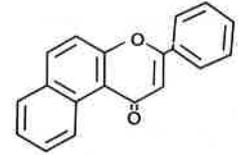
Disulfirame, 26



Hydroxy-4 tert-butyl-3 anisole, 27



Hydroxyméthyl-3 indole



Benzo(f)flavone

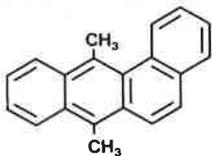
chimiques. Quelques dérivés naturels des flavones et des indoles se sont révélés inhibiteurs de l'action cancérogène d'hydrocarbures polycycliques. La présence dans des légumes de certains de ces inhibiteurs pourrait rendre compte du fait qu'un régime végétarien entraîne une diminution de l'incidence tumorale intestinale.

IV. Métabolisation

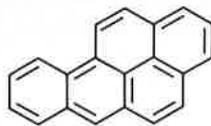
Cancérogènes indirects

La plupart des composés organiques cancérogènes doivent être métabolisés dans l'organisme, ou par les cellules, avant de pouvoir exercer leur action cancérisante. Ce type de cancérogènes appartient, en particulier, aux familles chimiques suivantes : amines aromatiques, nitrosamines, aflatoxines, alcaloïdes pyrazolidiniques, hydrocarbures polycycliques, hydrocarbures halogénés aliphatiques et oléfiniques... Pour ces composés, l'espèce chimique cancérogène n'est pas le produit administré mais un ou plusieurs de ses dérivés d'oxydation formés sous l'action d'enzymes de détoxification.

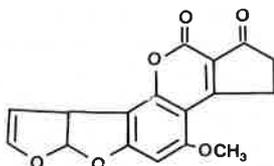
Exemples de composés chimiques cancérogènes après métabolisation



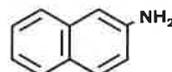
Diméthyl-7,12 benzo(a)anthracène, 31



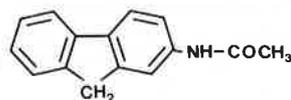
Benzo(a)pyrène



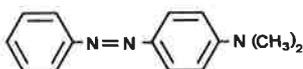
Aflatoxine B₁, 14



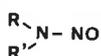
Amino-2 naphthalène, 1



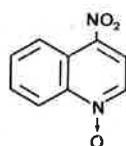
Acétylamino-2 fluorène, 13



Jaune de beurre, 12



Nitrosamine



N-oxyde nitro-4 quinoléne, 15

le plus petit) subissent, sous l'effet d'enzymes constitutives et inductibles de ces organismes, des réactions chimiques multiples qui les conduisent sous une forme finale hydrosoluble éliminable. Certaines étapes de cette transformation mènent dans le cas des composés organiques cancérogènes à des structures qui seraient en fait les responsables de l'action cancérisante en réagissant avec les constituants cellulaires de façon déterminante.

La répartition de ces enzymes et leur efficacité varient d'espèces à espèces, d'individus à individus, de tissus à tissus et est modulable par intervention de facteurs multiples (présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs chimiques, âge, statut hormonal, etc.). Ceci permet d'entrevoir déjà pourquoi tel composé est cancérogène pour telle espèce plutôt que telle autre, et pour tel tissu plutôt que pour tel autre. Encore que d'autres mécanismes interviennent dans cette discrimination, comme les capacités différentes des cellules à réparer les lésions produites par ces cancérogènes, ou l'intervention ou la non intervention de phénomènes divers qui permettent la manifestation ultérieure de la cancérisation initiée par cette première réaction du métabolite cancérogène avec la cellule. L'acétylamino-2 fluorène 13 est cancérogène pour la plupart des espèces animales. Le cobaye, cependant, n'est pas susceptible à son action (48, 49). En fait, cet animal ne possède pas, au contraire des représentants des autres espèces, l'équipement enzymatique nécessaire pour former, à partir de cet acétylamino-2 fluorène 13, le dérivé N-hydroxylé qui correspond à une étape indispensable à la voie de métabolisation conduisant à l'activité cancérogène de cette molécule*. Il est intéressant de rappeler que l'acétylamino-2 fluorène 13 avait été préparé en grande quantité aux États-Unis pour être employé comme insecticide (50). La révélation de son activité cancérogène a prévenu sa répartition sur de grandes surfaces et la contamination de l'homme qui lui, au contraire des cobayes, possède également les enzymes capables de le métaboliser vers la voie cancérisante (51).

Cancérogènes directs

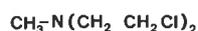
Certains composés organiques sont des cancérogènes directs. Ils n'ont pas besoin d'être métabolisés pour induire la transformation maligne des cellules. Des époxydes, des lactones, des moutardes à l'azote et au soufre, des éthers halogénés et des agents acylants appartiennent à cette catégorie. Ces molécules sont très réactives et, de ce fait, sont pour la plupart cancérogènes *in situ*, c'est-à-dire que

* La N-hydroxylase existerait cependant chez le cobaye, mais son action serait rapidement inhibée par un dérivé C-hydroxylé de 13, formé en même temps que le dérivé N-hydroxylé (M. Roberfroid, communication personnelle).

En fait, la plupart des composés organiques qui pénètrent un organisme vivant (la cellule unité de celui-ci en étant le représentant

par injection, elles provoquent des tumeurs sous-cutanées, par inhalation des tumeurs des voies respiratoires, et par intubation des tumeurs de l'estomac.

Exemples de composés cancérigènes directs



Bis(chloro-2 éthyl) méthylamine



Gaz moutarde



Diépoxybutane



Sulfate de méthyle



β Propiolactone

Les composés inorganiques cancérigènes ne nécessitent pas une métabolisation préalable à la manifestation de leurs effets biologiques. Les éléments métalliques sont des électrophiles sous leurs formes ioniques qui peuvent réagir entre autres avec les phosphates des acides nucléiques et inhiber un grand nombre d'enzymes. Les travaux consacrés à la cancérogenèse par composés inorganiques sont moins nombreux et moins complets que ceux afférents à la cancérogenèse par composés organiques. Un développement plus systématique des recherches sur la détermination des structures inorganiques, qui possèdent des propriétés cancérigènes et sur leurs mécanismes d'action, est amorcé.

En dehors des métaux, sous leur forme élémentaire ou à l'état de dérivés, cités précédemment, qui sont cancérigènes chez l'homme ou qui sont fortement soupçonnés de l'être (As, Be, Cd, Ni, Cr, amiante et hématite), plusieurs autres éléments ou molécules métalliques ont révélé une action cancérisante chez l'animal. Ce sont en particulier : le cobalt, le chlorure de zinc, le chromate de plomb, l'acétate de plomb, le chlorostannate de sodium et les sels de zirconium (52).

Parmi les métaux étudiés qui n'ont pas montré d'action cancérogène chez l'animal on peut citer : l'Al, le Cu, l'Ag, l'Au, le Sn, le Ge et le W (52).

L'action transformante de sels d'As, de Be, de Cr, de Ni et de Cd sur cellules d'embryon de hamster en culture a pu être démontrée, alors que les sels de Fe, de Ti, de Zn et d'Al étudiés ont été inopérants (53).

V. Évaluation du risque cancérogène

Aspects qualitatifs

Rétrospectivement, on constate que les composés et les mélanges que l'on a pu caractériser comme cancérigènes chez l'homme sont ceux qui, tout d'abord, sont fortement cancérigènes, et pour lesquels les circonstances, souvent professionnelles, ont mené à des expositions massives régulières de groupes de personnes facilement distinguables par leur activité, de l'ensemble de la population. Encore que pour ceux-ci il faille une vingtaine d'années environ entre le début de l'exposition et la manifestation clinique de cancérisation. Les travaux de recherches sur animaux de laboratoires ont permis depuis de caractériser l'action fortement cancérogène de composés de synthèse, qui sont utiles pour la recherche, mais qui ne présentent pas de risques réels dans la mesure où ils sont quasiment inexistantes dans l'environnement.

La difficulté majeure est de détecter les éventuels cancérogènes chimiques d'activité moyenne ou faible mais auxquels de grandes fractions de population pourraient être soumises et dont la manifestation des effets à l'intérieur de ces populations serait d'autant plus diffuse qu'elle serait modulée par tous les autres facteurs que l'on sait intervenir dans la susceptibilité à la cancérisation : sensibilité individuelle, cofacteurs, âge, etc.

Les cancérogènes chimiques, naturels ou de synthèse, appartiennent à diverses familles chimiques, et ne présentent pas, en dehors de ce

Cette expérience démontre, comme cela est maintenant bien établi pour les composés organiques, que l'étude de l'action cancérogène de ces composés métalliques peut aussi être effectuée à partir de cultures cellulaires.

Plusieurs dérivés contenant des éléments métalliques sont mutagènes chez les micro-organismes et/ou provoquent des lésions chromosomiques dans des organismes supérieurs (54). Parmi ceux-ci figurent des cancérogènes reconnus, mais les données expérimentales sont encore insuffisantes pour apprécier la valeur prédictive de tels tests quant aux risques cancérogènes de composés métalliques.

L'implantation sous-cutanée chez l'animal de disques ou de fines pellicules de métaux solides de toutes natures peut provoquer l'apparition de sarcomes * (55, 56). Cette cancérogenèse semble due plus à la structure physique particulière de l'implant qu'à sa nature chimique. L'action cancérogène de l'amiante est aussi fortement conditionnée par la taille et la forme des fibres qui la constituent, comme elle est par ailleurs très sensible à l'intervention de cofacteurs.

En ce qui concerne le risque de cancérisation bronchogénique, si celui-ci est x pour les non-fumeurs, non exposés à l'amiante, il est :

- peu différent de x pour les travailleurs de l'amiante non-fumeurs ;
- 8 x pour les fumeurs non exposés à l'amiante ;
- 90 x pour les fumeurs exposés à l'amiante (57, 58, 59).

Au fur et à mesure que la liste des composés chimiques cancérogènes a été établie, il a été recherché des liens entre la structure de ces molécules et cette propriété tumorigène. En dépit des efforts fournis et des investissements consentis, cette démarche n'a guère apporté de réponse satisfaisante. Si l'on peut déclarer que quelques familles chimiques ou groupes fonctionnels semblent intervenir plus souvent dans la manifestation de propriétés cancérogènes, il est tout à fait impossible actuellement de prévoir le comportement d'une molécule par rapport à cette propriété biologique sur la simple considération de sa structure. Même en ne prenant en compte que le caractère général électrophile et en constatant que les cancérogènes chimiques doivent avoir ce caractère, on couvre l'essentiel des cancérogènes chimiques organiques et minéraux, mais on ne peut clairement rendre compte, par exemple, de l'action cancérogène des films plastiques. Qui plus est, si la plupart des composés responsables d'effets cancérogènes sont, ou aboutissent à, des structures électrophiles, il serait bien exagéré de considérer que tout arrangement moléculaire électrophile est cancérogène.

caractère tumorigène, des propriétés communes qui puissent permettre de les distinguer aisément des molécules non cancérogènes. La localisation des tumeurs observables chez l'homme ou chez l'animal, après exposition à un cancérogène chimique, dépend de la nature du composé, de sa voie de pénétration dans l'organisme et de la capacité de ce dernier et des différents tissus qui le constituent, à métaboliser le cancérogène déterminé, le fixer ou l'éliminer. L'amiante, par exemple, est essentiellement cancérogène chez l'homme et chez l'animal au niveau de la plèvre, du péritoine et des poumons, tandis que la naphthylamine-2 l'est chez l'homme, le singe, le chien et le hamster au niveau de la vessie, et chez la souris au niveau du foie.

Aspects quantitatifs

L'un des problèmes majeurs, que doivent affronter les Organismes de santé publique soucieux de prévenir le risque de chimiocancérogenèse, est la difficulté de quantifier ce risque. Par exemple, le fait que certains hydrocarbures polycycliques soient fortement cancérogènes est bien établi. Les méthodes pour détecter leur présence sont actuellement si sensibles qu'on en décèle la présence pratiquement partout, puisqu'ils se forment dans la plupart des combustions industrielles et ménagères, comme il s'en formait de tous temps

* Tumeurs malignes du tissu conjonctif.

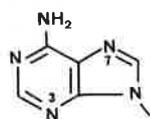
d'ailleurs, et puisqu'ils sont biosynthétisables (60). Les éliminer totalement serait une tâche irréalisable, en diminuer au maximum la présence dans notre environnement est sûrement souhaitable. Mais comment définir scientifiquement une dose tolérable de ceux-ci ? Tolérable pour qui ? On sait en effet que la sensibilité à l'action cancérigène de composés varie non seulement d'espèce à espèce, mais d'individu à individu. Quelle peut être l'importance des effets cumulatifs, additifs, synergiques, voire inhibiteurs, d'autres composés auxquels les populations seraient soumises simultanément, que ces autres composés soient eux-mêmes cancérigènes ou pas ? Les données de la cancérogenèse expérimentale sont riches en observations prouvant la possibilité d'interventions synergiques ou inhibitrices de cancérigènes entre eux. De même que l'influence de composés en eux-mêmes inactifs, mais capables d'intensifier l'action cancérigène d'une substance, ou de révéler cette action non observable par l'emploi exclusif de celle-ci, a été bien établie (42, 43, 61, 62, 63).

Une grande différence existe dans l'intensité du pouvoir tumorigène des divers composés chimiques connus pour posséder cette propriété. Il a été estimé qu'il fallait 1 million de fois plus de saccharine **18** (le plus faible des cancérigènes chimiques connus) que d'aflatoxine B₁, **14** (le plus fort des cancérigènes chimiques connus) pour provoquer la même action cancérigène chez le rat ou la souris (29, 64).

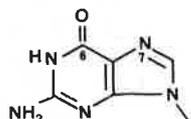
Ces difficultés et ces incertitudes ne doivent pas nous détourner de l'effort poursuivi pour réduire au maximum, sinon éliminer, ces cancérigènes chimiques de notre environnement. Une approche pratique, évolutive, à la détermination des seuils acceptables de ces composés cancérigènes et mutagènes, a été suggérée. Elle consiste-

VI. Les cancérigènes chimiques et la recherche

Si la diversité des structures chimiques, qui sont capables d'intervenir de façons variées dans la genèse des cancers, est quelque peu déroutante et rend particulièrement délicat l'établissement de règles de prévention efficaces, elle offre, en revanche, des moyens originaux et multiples d'appréhender la nature des perturbations des fonctionnements cellulaires qui mènent à la cancérisation. L'emploi judicieux de ces composés a permis, par exemple, de souligner l'importance, dans les phases initiales de la transformation maligne des altérations chimiques apportées par ces composés aux macromolécules cellulaires (en particulier à l'ADN), de caractériser leurs natures et celles qui semblaient les plus déterminantes. L'importance des phénomènes de réparation de ces lésions chimiques a pu être également soulignée. C'est ainsi qu'avec l'éthyl nitroso urée et la méthyl nitroso urée **19**, qui sont fortement cancérigènes du tissu cérébral chez le rat et la souris, il a été remarqué que parmi les nombreux sites d'alkylation de l'ADN des cellules de ces organismes, les alkyls substitués sur l'oxygène en position 6 de la guanine **29** se maintenaient plus longtemps dans l'ADN des tissus cérébraux que dans l'ADN des autres tissus, et qu'une telle différence ne s'observait pas sur les autres positions de substitutions de l'ADN (Alkylation sur les positions 3 et 7 de l'adénine et 7 de la guanine) **29** et **30** (67). La fixation du diméthyl-7,12 benzo(a)anthracène **31** sur l'ADN au niveau de la glande mammaire (organe cible) chez la souris est maintenue aux 2/3 au bout de six semaines, alors qu'elle n'est plus détectable sur l'ADN au niveau du foie qui n'est pas cancérisable par cet hydrocarbure (68).



Adényle, **30**



Guanyle, **29**

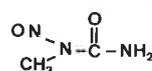
La recherche patiente et systématique de relations structure-activité dans le domaine de la chimio-cancérogenèse, n'a pas eu pour effet qu'une simple accumulation de données servant à étendre la liste des composés suspects, mais a contribué le plus souvent tant à enrichir

rait à mesurer les actions toxiques mutagènes et cancérigènes des composés et mélanges considérés, en terme de quantité de radiations ionisantes produisant une action biologique équivalente, et ainsi, d'adopter la réglementation internationale en vigueur pour les radiations, pour les polluants chimiques (65, 66). L'établissement systématique de cette équivalence n'est pas sans soulever des difficultés, mais il aurait le mérite de mener à des décisions acceptables parce que liées à une réglementation déjà respectée mondialement. Le fait indéniable du risque cancérigène chimique, les difficultés à le cerner précisément et la nécessité de le prévenir, appellent à des démarches progressives qui doivent se dégager d'attitudes outrancières. Il ne s'agit pas d'ignorer et de rejeter l'indispensable contribution de la chimie à notre bien être. Les quelques cas de cancérogenèse iatrogène démontrés n'autorisent pas le reniement de l'extraordinaire et irremplaçable apport de la chimiothérapie à la médecine. Tout au plus doit-on renforcer encore la vigilance qui préside à la mise sur le marché et à l'emploi des médicaments comme des herbicides, des pesticides, des cosmétiques, etc. Tous les composés chimiques ne sont pas cancérigènes, loin de là ! n'en déplaise à ceux qui, devant la complexité de la situation, adoptent des positions de dénigrement systématique et de fatalisme. L'hypothèse selon laquelle l'incidence globale de cancers dans les populations serait constante et que les interventions de la prévention ne pourraient porter que sur les taux relatifs des diverses localisations des cancers, est en contradiction avec les observations citées précédemment sur les cancers professionnels, sur l'incidence cancéreuse plus faible chez les Mormons et les Adventistes du septième jour, et avec le fait que les gros fumeurs, qui ont un taux de cancérisation des voies aérodigestives supérieur à celui des non fumeurs, n'en sont pas moins atteints que ces derniers par des cancers d'autres localisations.

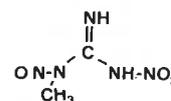
les moyens d'investigation de la cancérologie expérimentale, qu'à mieux apprécier les multiples facteurs qui interviennent dans la genèse tumorale, et qu'à progressivement atteindre la connaissance des mécanismes moléculaires de l'action de ces cancérigènes. Le cas des dérivés N-nitrosés est à cet égard caractéristique (69). La recherche systématique de leur action cancérigène chez l'animal a permis, ce faisant, de mettre en évidence par exemple :

1. Les risques de cancérogenèse transplacentaire.
2. Les potentialités de formation de substances cancérigènes dans l'organisme à partir de mélanges de composés ingérés, non cancérigènes en eux-mêmes (amines et nitrite qui se transforment dans le milieu acide de l'estomac en nitrosamines).
3. Les possibilités d'induire des tumeurs expérimentales chez l'animal, au niveau d'organes cibles précis et de pouvoir ainsi mieux les étudier. Par exemple : tumeurs de l'estomac chez le rat, par la N-méthyl N'-nitro, N-nitroso guanidine **16**, tumeur du pancréas chez le hamster par la N-bis(hydroxy-2 propyl)nitrosamine **32**, tumeurs du système nerveux par la méthyl-1 nitroso-1 urée **19**, etc.
4. La variabilité de susceptibilité à la cancérisation d'organes déterminés par les dérivés N-nitrosés selon les lignées animales.

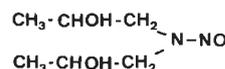
Quelques dérivés N-nitrosés cancérigènes



N-méthyl N-nitrosourée, **19**



N-méthyl N'-nitro
N-nitrosoguanidine, **16**



N-bis(hydroxy-2 propyl)nitrosamine, **32**

VII. Processus de cancérisation

Que la maladie cancéreuse ait pour origine une atteinte cellulaire ne fait pas de doute. L'obtention de cellules cancéreuses, par vieillissement de cellules saines en culture, ou par exposition de ces cellules à des virus, des radiations ou des composés chimiques, le prouve amplement.

Comment des composés chimiques induisent cet état pathologique dans la cellule est encore bien loin d'être clair en dépit des efforts considérables de recherches orientées sur ce thème, et des progrès réalisés ces dernières années dans la connaissance des mécanismes de la vie cellulaire et de l'intervention de molécules exogènes sur ceux-ci.

Une masse importante de données a été accumulée sur le comportement, vis-à-vis de la cellule, des composés chimiques cancérogènes, ou des composés qui interviennent sur la manifestation de la cancérisation à différents stades. Il est difficile de résumer ces observations et de tirer une interprétation entièrement satisfaisante de celles-ci. Cependant, plusieurs idées dominantes peuvent être dégagées.

Dans une première phase, les cancérogènes complets et les « initiateurs » se fixeraient par liaison covalente sur le matériel cellulaire, notamment sur l'ADN et créeraient une altération permanente (en dépit des capacités de réparation mises en œuvre alors par la cellule), transmises de générations en générations, et marquant ainsi de façon irréversible une population cellulaire d'une propension particulière à la cancérisation. A ce stade, plusieurs incertitudes demeurent cependant. La fixation par covalence de ces cancérogènes sur d'autres sites cellulaires que l'ADN, notamment sur l'ARN et sur les protéines, est quantitativement plus importante, et apparemment non réparable. Les possibilités de mécanismes épigénétiques * ne peuvent donc être écartées dans l'interprétation de l'impact initial des cancérogènes chimiques sur la cellule (70). La formation de sarcome par implantation de disques métalliques ou plastiques resterait une exception, si l'on accepte cette théorie de la cancérogenèse, basée sur la mutation somatique.

Cette première phase de la cancérisation chimique a son équivalent dans la cancérisation par radiations, qui, par effet direct ou indirect, provoquent des modifications chimiques du matériel génétique cellulaire, comme dans la cancérisation par virus où, de toute évidence, la fixation de tout ou partie, directement ou indirectement, des acides nucléiques des virus cancérogènes dans la cellule hôte, ou la révélation de ces acides nucléiques préexistants dans la cellule, peuvent entraîner la modification permanente des structures chimiques cellulaires.

Pour autant qu'on les connaisse, la nature des lésions chimiques, apportées en particulier à l'ADN cellulaire, ne sont pas strictement les mêmes, et varient entre les différents agents cancérogènes considérés, qu'ils soient chimiques, physiques ou viraux. C'est donc au-delà, peut-être dans une réaction cellulaire subséquente semblable, que se situe sans doute l'état cellulaire responsable de la cancérisation et commun à ces différents agents cancérogènes. Plusieurs hypothèses ont bien sûr été avancées, et étayées en partie par des observations expérimentales, sur la nature des événements qui interviendraient alors. Elles appellent, entre autres, à une meilleure connaissance des contrôles de la différenciation cellulaire et de ses perturbations.

Les inhibiteurs de la cancérogenèse agissent sur les systèmes enzymatiques de métabolisation et de détoxification cellulaire. Ils peuvent ainsi empêcher la formation du ou des métabolites cancéro-

gènes, en bloquant les enzymes indispensables à leur genèse. Ils peuvent aussi stimuler l'induction des enzymes, qui assurent la dégradation rapide de ces métabolites cancérogènes en d'autres espèces chimiques non cancérogènes, ou déséquilibrer la balance enzymatique cellulaire en orientant leur action globale vers des formes de métabolisation non cancérogènes.

Les cocancérogènes peuvent agir en facilitant la pénétration des cancérogènes, ou en induisant dans la cellule les enzymes qui favoriseront la métabolisation du composé qu'ils accompagnent vers la voie cancérisante.

*
* *

L'approfondissement de la connaissance des effets de ces composés sur la vie cellulaire pourrait ouvrir des actions de protection anticancérogène originales. Mais les conséquences lointaines et secondaires de ces influences doivent être complètement appréciées avant qu'elles puissent servir effectivement pour des populations particulièrement exposées à des cancérogènes chimiques. L'action des systèmes enzymatiques ne se limite pas aux seuls cancérogènes chimiques, et ils ont souvent un rôle important à jouer comme détoxifiant naturel des cellules et des organismes ; et l'on ne saurait dissocier facilement leurs potentialités multiples.

*
* *

L'action des promoteurs demeure plus ambiguë. Ce qui caractérise ces composés, c'est qu'au contraire des cancérogènes complets et des initiateurs ils ne sont pas métabolisés par la cellule, ils ne réagissent pas avec le matériel génétique, ils ne sont pas mutagènes, et leur action est réversible. Comment stimulent-ils la formation de tumeurs à partir de cellules « initiées » reste peu clair. Plusieurs hypothèses concernant leur action ont été formulées. Ils pourraient agir comme activateurs de gènes, comme inhibiteurs de la réparation de l'ADN, ou en diminuant les défenses immunitaires.

L'existence de promoteurs chimiques de la cancérisation, inoffensifs en eux-mêmes, mais capables de révéler, par leur présence maintenue, l'action tumorigène de doses insuffisantes de cancérogènes chimiques, comme de radiations et de virus, soulève un problème supplémentaire. Une action préventive efficace implique désormais la caractérisation et le contrôle, non seulement des composés et mélanges cancérogènes, mais aussi de ces composés, apparemment atoxiques, pour lesquels nous ne disposons pas encore de moyens de détection rapides. Certains cancérologues considèrent qu'en fait il est quasiment impossible de prémunir totalement les populations des premières atteintes de petites quantités ou doses des cancérogènes complets et initiateurs, mais qu'une plus grande efficacité de protection pourrait être atteinte si l'on connaissait mieux les promoteurs qui, chez l'homme, permettent l'évolution de la phase précancéreuse vers la maladie cancéreuse, car l'action de ces promoteurs doit être répétitive et prolongée pour être efficace.

*
* *

Si de grands progrès ont été réalisés, ce dernier demi-siècle, sur la connaissance des facteurs chimiques qui favorisent la cancérisation, et sur la nature de leurs interventions, il reste encore beaucoup d'incertitudes et d'ignorances à vaincre. Beaucoup de connaissances fondamentales sur la vie cellulaire doivent être acquises ; l'étude du devenir des composés chimiques cancérogènes et de leurs analogues structuraux non cancérogènes offre des moyens diversifiés et nuancés d'aborder certains aspects de ces questions, comme elle peut, plus immédiatement, déboucher sur une amélioration d'une prévention qu'il est urgent de mieux considérer, pour préserver dans l'immédiat le plus grand nombre de cette menace.

* Relatif aux variations de l'expression des gènes au cours de la différenciation.

Bibliographie

- (1) P. Pott, Cancer scroti. In chirurgical observations. Hawes, Clarke and Collins. London, England, 1775, p. 63.
- (2) L. Rehn, Blasengeschwülste bei Anilinarbeitern, *Arch. Klin. Chirurgie*, 1895, p. 588.
- (3) R. A. M. Case, M. E. Husker, D. R. McDonald et J. T. Pearson, Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part 1. The role of aniline, benzidine, alpha naphthylamine and beta-naphthylamine, *Br. J. Ind. Med.*, 1954, **11**, 75.
- (4) R. A. M. Case, Tumors of the urinary tract as an occupational disease in several industries, *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.*, 1966, **39**, 213.
- (5) U. Saffiotti et J. K. Wagner (sous la direction de), Occupational Carcinogenesis, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1976, **271**, 1-516.
- (6) R. L. Rawls, Cancer death rate higher for chemists, *Chemical and Engineering News*, 1976, **54**, 27, p. 17.
- (7) A. Picot, C. Boudène, P. Dansette, J. P. Le Pecq et D. Mansuy, Aspect biochimique de la toxicité de diverses substances chimiques (solvants-produits mutagènes, cancérigènes...), Centre National de la Recherche Scientifique, Région Parisienne Sud, Institut des Substances Naturelles, 1979.
- (8) T. Thiede, B. C. Christensen, Bladder tumor induced by chlornaphazin : a five year follow-up study of chlornaphazin treated patients with polycythaemia, *Acta Med. Scand.*, 1969, **185**, 135.
- (9) I.A.R.C., Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Volume 13. Some miscellaneous pharmaceutical substances. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1977.
- (10) The health consequence of smoking, a report of the Surgeon General. Années 1964, 1971 et 1972 (et références citées). Publication de l'U.S. Department of Health, Education and Welfare.
- (11) W. Haenszel et M. Kurihara, Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United-States, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1968, **40**, 43.
- (12) L. Tomatis, C. Agthe, H. Bartsch, J. Huff, R. Montesano, R. Saracci, E. Walker et J. Wilbourn, Evaluation of the carcinogenicity of chemicals : A review of the monograph program of the International Agency for Research on Cancer (1971 to 1977), *Cancer Research*, 1978, **36**, 877.
- (13) I.A.R.C., Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Chemicals and industrial processes associated with cancer in humans, I.A.C.R. Monographs, Volumes 1 à 20, I.A.R.C. Monographs, Supplément 1. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1979.
- (14) U. Saffiotti, Validation of short-term bioassays as predictive screen for chemical carcinogens ; in Screening Tests in Chemical Carcinogenesis ; R. Montesano, H. Bartsh, L. Tomatis, I.A.R.C. Scientific Publication n° 12. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1976.
- (15) R. Doll, Prevention of cancer. Pointers for epidemiology. The Rock Carling Fellowship 1967, Nuffield Provincial Hospital Trust 1967, Whitefriars Press Ltd, London.
- (16) E. Boyland, A chemist's view of cancer prevention, *Proc. Royal Society of Medicine*, 1967, **60**, 93.
- (17) J. Higginson, Present trends in cancer epidemiology ; in Proc. 8th Canadian Cancer Conference, Honey Harbour, Ontario, 1969, 40-75.
- (18) R. Doll, Strategy for detection of cancer hazards to man, *Nature*, 1977, **265**, 589.
- (19) E. L. Wynder, G. B. Gori, Contribution of the environment to cancer incidence. An epidemiologic exercise, *J. Natl. Cancer Institute*, 1977, **58**, 825.
- (20) E. L. Wynder, Cancer prevention : a question of priorities, *Nature*, 1977, **268**, 284.
- (21) E. L. Wynder, F. R. Lemon et I. J. Brown, Cancer and coronary artery disease among seventh-day Adventists, *Cancer*, 1959, **12**, 1016.
- (22) J. L. Lyon, M. R. Klauber, J. W. Gardner et C. R. Smart, Cancer incidence in Mormons and non-Mormons in Utah, 1966-1970, *New England J. Med.*, 1976, **294**, 129.
- (23) G. B. Gori, Role of diet and nutrition in cancer cause, prevention and treatment, *Bulletin du Cancer*, 1978, **65**, 113.
- (24) Le cancer, la mortalité en 1976, son évolution depuis 1954, I.N.S.E.R.M. Service de Presse-Information, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13.
- (25) J. L. Werther, Food and cancer, *New York State Journal of Medicine*, 1980, **9**, **80**, 1401.
- (26) R. Doll, An epidemiological perspective of the biology of cancer, *Cancer Research*, 1978, **38** (11), 3573.
- (27) K. Yamagiwa, K. Ichikawa, Ueber die Künstlichen Erzeugung von Papillom Verhandlungen, *Jap. Path. Ges.*, 1915, **5**, 142.
- (28) H. Tsutsui, Ueber das Künstlich erzeugte Cancroid bei der Maus, *Gann*, 1918, **12**, 17.
- (29) T. H. Maugh, Chemical carcinogenesis. How dangerous are low doses ? *Science*, 1978, **202**, 37.
- (30) Y. Berwald et L. Sachs, In vitro cell transformation with chemical carcinogens, *Nature*, 1963, **200**, 1182.
- (31) T. Kakunaga, Neoplastic transformation of human diploid fibroblast cells by chemical carcinogens, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, **75** (3), 1334.
- (32) G. E. Milo et J. A. Di Paolo, Neoplastic transformation of human diploid cells *in vitro* after chemical carcinogen treatment, *Nature*, 1978, **275**, 130.
- (33) S. Mondal and C. Heilderberger, *In vitro* malignant transformation by methylcholanthrene of the progeny of single cells derived from C3H mouse prostate, *Proceedings of the National Academy of Science*, 1970, **65** (1), 219.
- (34) R. Rapp, R. C. Novinski, C. A. Reznikoff and C. Heilderberger, Endogenous oncornaviruses in chemically induced transformation, *Virology*, 1975, **65**, 392.
- (35) M. J. Getz, P. K. Elder and H. L. Moses, Equivalent expression of endogenous murine leukemia virus related genes in C3H/10T1/2 cells and chemically transformed derivative cells, *Cancer Res.*, 1978, **38**, 566.
- (36) T. H. Maugh, Chemical carcinogenesis. The scientific basis for regulation, *Science*, 1978, **201**, 1200.
- (37) J. Ashby et J. A. Styles, Does carcinogenic potency correlates with mutagenic potency in the Ames assay ? *Nature*, 1978, **271**, 452.
- (38) H. Bartsch, The use of microbial mutagenicity assays for the detection of chemical carcinogens : a critique. In Réparation du DNA, mutagenèse, cancérogénèse chimique. Colloques Internationaux du Centre National de la Recherche Scientifique, n° 256. Menton 4-9 juillet 1976. Éditions du Centre National de la Recherche Scientifique, 15 Quai Anatole France, 75700 Paris, 1977.
- (39) I. F. H. Purchase, Procedures for screening chemicals for carcinogenicity. *British Journal of Industrial Medicine*, 1980, **37** (1), 1.
- (40) M. H. Salaman and F. J. C. Roe, Incomplete carcinogens : ethyl carbamate (urethan) as an initiator of skin tumours formation in the mouth, *Brit. J. Cancer*, 1953, **7**, 472.
- (41) J. D. Scribner, Tumor initiation by apparently non carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons, *J. nat. Cancer Inst.*, 1973, **50**, 1717.
- (42) J. Beremblum and P. Shubik, The role of croton oil applications associated with a single painting of a carcinogen in tumor induction of the mouse's skin, *Brit. J. Cancer* 1947, **1**, 379.
- (43) R. M. Hicks, J. St. J. Wakefield and J. Chowanec, Cocarcinogenic action of saccharin in the chemical induction of bladder cancer, *Nature*, 1973, **243**, 347.
- (44) C. Peraino, R. J. M. Fry, E. Staffeldt and W. E. Kiesielecki, Effects of varying the exposure to phenobarbital on its enhancement of 2-acetyl-amino-fluoren-induced hepatic tumorigenesis in the rat, *Cancer Res*, 1973, **33**, 2701.
- (45) B. L. Van Duuren, C. Katz and B. M. Goldschmidt, Brief communication : Cocarcinogenesis agents in tobacco carcinogenesis, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1973, **51**, 703.
- (46) B. L. Van Duuren and B. M. Goldschmidt, Cocarcinogenesis and tumor promoting agents in tobacco carcinogenesis, *J. Nat. Cancer Inst.*, 1976, **56**, 1237.
- (47) L. W. Wattengerg, Inhibitors of chemical carcinogens, in H. B. Demopoulos and M. A. Mehlman (éditeurs), Cancer and the environment. Pathotox Publishers, Inc. 2405 Bond Street, Park Forest South, Illinois 60466, 1980, p. 35.
- (48) E. C. Miller et J. A. Miller, Biochemical Investigation of Hepatic carcinogenesis, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1955, **15**, 1571.

- (49) M. E. Urquhart, The metabolism of 2-acetaminofluorene in the guinea pig, *Brit. J. Cancer*, 1955, **9**, 611.
- (50) E. K. Weisburger et J. H. Weisburger, Chemistry, carcinogenicity and metabolism of 2-fluorenamine and related compounds, *Adv. Cancer Res.*, 1958, **5**, 331.
- (51) J. H. Weisburger et E. K. Weisburger, Chemicals as causes of cancer, *Chemistry and Engineering*, 1966, Feb. 7, 124.
- (52) A Furst, An overview of metal carcinogenesis in G. N. Schrauzer (éditeur), Inorganic and nutritional aspects of cancer. Advances in experimental medicine and biology, volume 91, Plenum Press New York et London, 1978, p. 1.
- (53) J. A. Di Paolo and B. C. Casto, Quantitative studies of *in vitro* morphological transformation of syrian hamster cells by inorganic metal salts, *Cancer Research*, 1979, **39**, 1008.
- (54) C. P. Flessel, Metal as mutagens, in G. N. Schrauzer (éditeur), Inorganic and nutritional aspects of cancer; Advances in experimental medicine and biology, volume 91, Plenum Press, New York and London, 1978, p. 117.
- (55) B. S. Oppenheimer, E. T. Oppenheimer, I. I. Danishefsky and A. P. Stout, Carcinogenic effect of metals in rodents. *Cancer Research*, 1956, **16**, 439.
- (56) I. Danishefsky, E. T. Oppenheimer, O. Heritier-Watkins, A. Bell and M. Willhite, Biochemical change in the connective tissue pocket surrounding subcutaneously imbedded films, *Cancer Research*, 1967, p. 833.
- (57) E. C. Hammond and I. J. Selikoff, Relation of cigarettes smoking to risk of death of asbestos associated diseases among insulation workers in the United-States, in P. Bogovski, J. C. Gilson, V. Timbrell, I. C. Wagner and W. Davis (editors), Biological effects of asbestos, IARC Scientific Publications n° 8, Lyon, 1973, p. 312.
- (58) E. C. Hammond, I. S. Selikoff and H. Seidman, Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates, *Ann. New York, Acad. Sci.*, 1979, **330**, 473.
- (59) I. J. Selikoff, E. C. Hammond, Asbestos and smoking. *Journal of the American Medical Association*, 1979, **242** (5), 458.
- (60) E. Mallet, Pollutions des milieux vitaux par les hydrocarbures cancérigènes. Librairie Maloine, 27 rue de l'École de Médecine, Paris 5^e, 1972.
- (61) D. Hoffman et E. L. Wynder, A study of tobacco carcinogenesis. XI. Tumor initiators, tumor accelerators and tumor promoting activity of condensate fractions, *Cancer*, 1971, **27**, 848.
- (62) C. Peraino, R. J. M. Fry, E. Staffeldt and W. E. Kisieleski, Effect of varying the exposure to phenobarbital and its enhancement of 2-acetylaminofluorene induced hepatic tumorigenesis in the rat, *Cancer Res.*, 1973, **33**, 2701.
- (63) I. Chouroulinkov et C. Lasne, Two stages (initiation-promotion) carcinogenesis *in vivo* and *in vitro*, *Bulletin du Cancer*, 1978, **65** (3), 255.
- (64) E. Boyland, Difficulties in assessing carcinogenic activity, *Nature*, 1978, **274**, 308.
- (65) R. Latarjet, Les risques cancérigènes liés à la pollution par les radiations, in Pollution de l'environnement et risques cancérigènes, C. Rosenfeld et W. Davis, INSERM Symposia Series, volume 52, IARC Scientific Publications n° 13, Edition INSERM, Paris 1976, 179-190.
- (66) R. Latarjet, La pollution chimique mutagène et le système des rad-équivalents, *Entropie*, 1977, **78**, 6.
- (67) I.A.R.C., Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume 17. Some N-Nitroso Compounds. International Agency for Research on Cancer. Lyon 1978.
- (68) D. H. Janss, R. C. Moon et C. C. Irving, The binding of 7,12-dimethyl benz(a)anthracene to mammary parenchyma DNA and protein *in vivo*, *Cancer Res.*, 1972, **32**, 254.
- (69) S. Odashima, Overview, N-nitroso compounds as carcinogens for experimental animals and man, *Oncology*, 1980, **37**, 4, 282 (et références citées).
- (70) E. C. Miller, Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals: Presidential address, *Cancer Res.*, 1978, **38**, 1479.

new

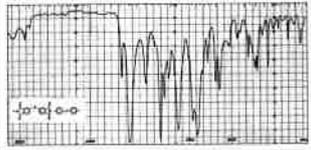
Hummel/Schell

Atlas of Polymer and Plastics Analysis

Second, completely revised edition

Vol. 3
Additives and Processing Aids

Carl Hanser Verlag
Verlag Chemie



1981. **XXLV**, 696 pages,
1355 spectra, 46 figures
and 124 tables. **Second
completely revised edition.**
Hardcover. DM 520.—.
Reduced subscription price,
if all three volumes are
purchased: DM 450.—.

Atlas of Polymer and Plastics Analysis Volume 3: Additives and Processing Aids

Volume 3 of this standard work presents in a concise and lucid form the spectroscopic and chromatographic data that are required for the identification of plastics additives and processing aids. More than 1300 IR spectra, 60 UV spectra and over 100 tables and diagrams make this volume an indispensable aid for the analyst working in the development, processing and application of plastics.

The first part of the book deals with analytical methods and separation techniques. In each case the state of the art and the range of application are described.

The functions and compositions, as well as the physical and chemical methods of identification of the following materials are then discussed in nine chapters: plasticizers, fillers, pigments, antioxidants, UV stabilizers, optical brighteners, antistatics, biostabilizers, flame retardants, lubricants, accelerators, hardeners, blowing agents, solvents and other processing aids.

Data related to IR spectroscopy form the major part of this section, since they are increasingly used for the characterization of materials even in ordering specifications. In addition, numerous tables contain information about the behavior of additives in thin-layer, column and gas chromatography. For many substances the most intense signals from their mass spectra are also given.

An extensive list of references provides easy access to the publications from which the data were taken.

Volume 1
Polymers: Structures and Spectra
By Professor Dr. Dieter O. Hummel, Cologne. XXXII, 671 pages, 1903 spectra, numerous figures and tables. Second completely revised edition. Hardcover. DM 475.—.
For a reduced subscription price, see below.

Volume 2
Plastics, Fibres, Rubbers, Resins
By Professor Dr. Dieter O. Hummel, Cologne.
Part 1: Text. Approximately 200 pages.
Part 2: Spectra. Approximately 2800 spectra.

Subscription Offer
A reduced subscription price (Volume 1: DM 398.—. Volume 3: DM 450.— is valid on orders for all three volumes. Volume 1 and 3 will be delivered immediately after receipt of the order. Both parts of Volume 2 will be delivered as soon as they become available in 1982.

To obtain this book please write to your local bookseller or to:

Verlag Chemie GmbH
P.O. Box 1260/1280
D-6940 Weinheim
Federal Republic of Germany

